

Insulintherapie des Diabetes mellitus Typ 2: Ersetzen was fehlt

Einleitung

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist eine chronisch-progressive Erkrankung, von der in Deutschland z. Zt. etwa 4–5 Millionen und weltweit etwa 150 Millionen Menschen betroffen sind. Nach Schätzungen der WHO ist von einer Verdoppelung dieser Zahlen innerhalb der nächsten 25 Jahre auszugehen. Die individuellen und volkswirtschaftlichen Folgen sind dabei beträchtlich, die volkswirtschaftlichen Gesamtkosten des Typ-2-Diabetes betragen in Deutschland über 30 Mrd. DM pro Jahr, was einem

Betrag von gut DM 9.000 pro Patient und Jahr entspricht. Durch eine optimale Behandlung des Typ-2-Diabetes mit dem Ziel der Normalisierung des Körpergewichtes, des HbA_{1c}, des Blutdrucks, sowie der Blutfette, könnte ein Großteil dieser Kosten eingespart werden.

Pathophysiologisch imponiert der Typ-2-Diabetes als eine heterogene Erkrankung, die durch Insulinresistenz und defiziente Insulinsekretion auf dem Boden genetischer und erworbener Defekte charakterisiert ist [1]. Die aktuellen Diabetes-Diagnosekriterien der American Diabetes Association

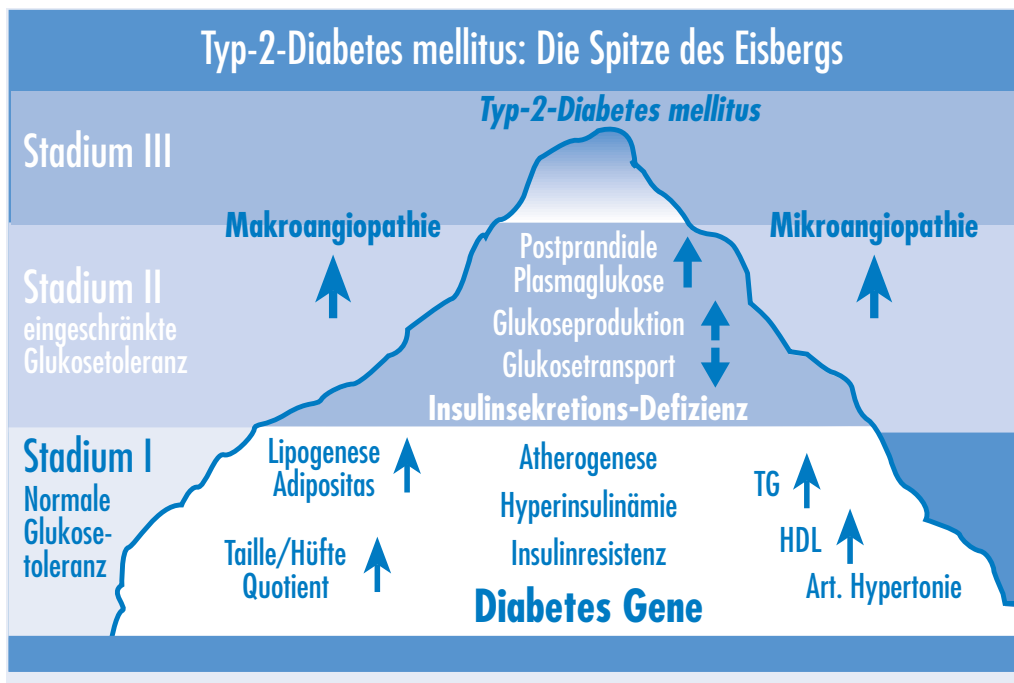


Abb. 1: Schematische Darstellung der Entwicklung des Diabetes mellitus Typ 2 (modifiziert nach 1).

Der Typ-2-Diabetes stellt das Endstadium eines über Jahre bis Jahrzehnte vorbestehenden metabolischen Syndroms dar, welches durch Insulinresistenz mit konsekutiver Hyperinsulinämie, Adipositas, arterieller Hypertonie und Dyslipidämie und daraus resultierender frühzeitiger Entwicklung einer Arteriosklerose gekennzeichnet ist. Da das die Gefäße schädigende metabolische Milieu bereits viele Jahre vor Manifestation des Diabetes mellitus vorhanden ist, liegen häufig bereits zum Zeitpunkt der Diabetes-Diagnosestellung makro- und mikroangiopathische Folgeerkrankungen vor.

Patienten im Stadium I haben auf Grund der Fähigkeit ihrer β -Zellen, die Insulinsekretion entsprechend dem Grad der Insulinresistenz zu erhöhen, noch eine normale Glukosetoleranz. In diesem Stadium weisen häufig erhöhte Triglycerid- und verminderte HDL-Spiegel sowie ein erhöhter Taille:Hüfte-Umfangsquotient auf eine bestehende Insulinresistenz hin. Im Stadium II ist die Glukosetoleranz nach oraler Glukosebelastung wegen einer nun einsetzenden Insulinsekretions-Defizienz eingeschränkt. Bei fehlender therapeutischer Intervention erfolgt häufig der Übergang in Stadium III, in dem der Nüchtern- und/oder der 2-Stunden post-Glukosebelastungs-Blutzucker die Diabetes-Diagnosekriterien erfüllt.

Übersicht

S. Matthaei,
H.-U. Häring:
Insulintherapie des
Diabetes mellitus Typ 2:
Ersetzen was fehlt

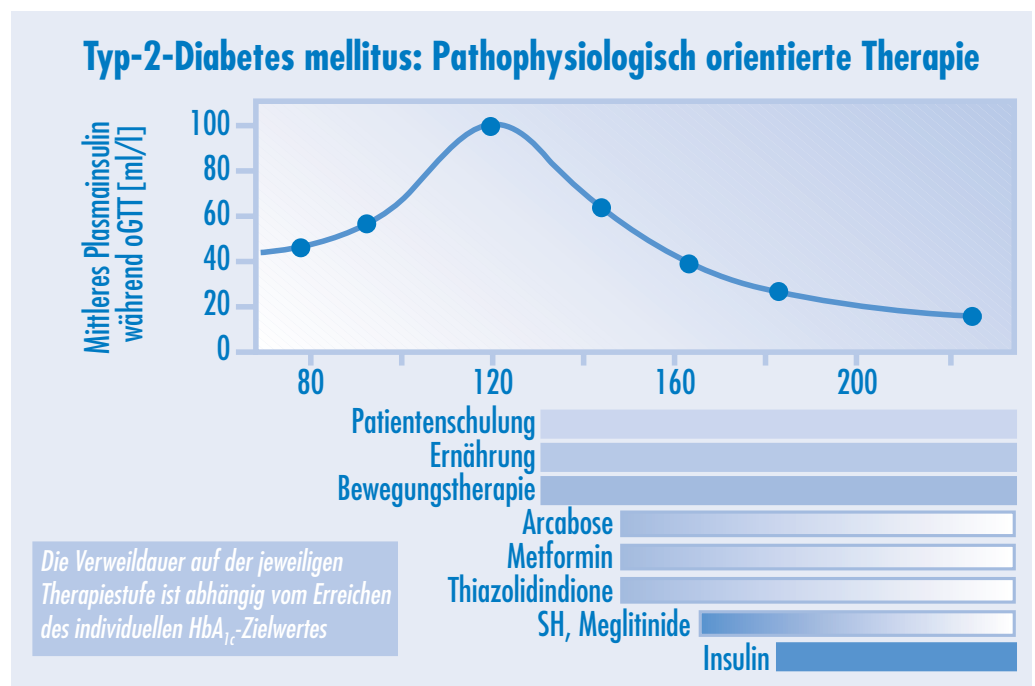


Abb. 2: Pathophysiologisch an der Starling'schen Kurve des Pankreas [12] orientierte Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (modifiziert nach 1). Die Zulassung von Rosiglitazon und Pioglitazon ist auf die Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen beschränkt. SH=Sulfonylharnstoffe; Meglitinide=prandiale Glukoseregulatoren, z. B. Repaglinide, Nateglinide

sowie der WHO sind erfüllt, wenn (a) der Nüchtern-Blutzucker > 126 mg/dl und/oder (b) > 200 mg/dl, 2 Stunden nach einer 75 g-Glukosebelastung beträgt [2]. Da bei vielen Patienten mit neu-diagnostiziertem Typ-2-Diabetes bereits diabetische Folgeerkrankungen vorliegen (40 % Makroangiopathie, 40 % Nephropathie Stadium III oder höher, 15 % Retinopathie, 50 % Hypertriglyceridämie, 50 % arterieller Hypertonus) [3], ist zu vermuten, dass sich der prädiabetische Zustand mit Hyperinsulinämie, Adipositas, arteriellen Hypertonus, Dyslipidämie und häufig bereits eingeschränkte Glukosetoleranz schädigend auf das vasculäre System sowie die Gewebe und Organe auswirkt. Infolgedessen stellt der Typ-2-Diabetes nur die »Spitze des Eisbergs« dar, die Spitze des Metabolischen Syndroms an dem allein in Deutschland Millionen von Patienten (häufig unentdeckt) erkrankt sind (Abbildung 1). Die Zahl der Patienten mit Metabolischem Syndrom nimmt ständig zu, was vor allem durch die steigende Prävalenz der Adipositas bedingt ist. Die Konversionsrate von dem prädiabetischen Stadium der eingeschränkten Glukosetoleranz zum Typ-2-Diabetes beträgt etwa 2–7 % pro Jahr [4], weshalb insgesamt mit einer deutlichen Zunahme der Prävalenz des Typ-2-Diabetes in den nächsten Jahren zu rechnen ist.

Abbildung 2 zeigt ein Stufenschema zur pathophysiologisch-orientierten Therapie des Typ-2-Diabetes basierend auf der von

DeFronzo beschriebenen Starling'schen Kurve der Insulinsekretion in Abhängigkeit vom Nüchtern-Blutzucker [5].

Soweit möglich, sollten alle Typ-2-Diabetiker an einem strukturierten Diabetes-Schulungsprogramm teilnehmen, dessen Effizienz nachgewiesen werden konnte [6]. Die nicht-pharmakologische Basistherapie des Typ-2-Diabetes besteht in einer Ernährungs- und Bewegungstherapie mit dem Ziel, die periphere Insulinsensitivität zu verbessern. Die Daten der UKPDS-Studie haben kürzlich gezeigt, dass drei Jahre nach Diagnose eines Typ-2-Diabetes nur noch 25 % der Patienten mit dieser Basistherapie ausreichend behandelt sind, neun Jahre nach Diagnose vermindert sich diese Zahl weiter auf nur noch 10 % [7]. Deshalb kommt der pharmakologischen Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus eine zentrale Bedeutung zu.

Die verfügbaren Pharmaka zielen darauf ab, die intestinale Glukoseabsorption zu hemmen (α -Glukosidase-Inhibitoren), die endogene Glukoseproduktion zu vermindern (Metformin), die Insulinsensitivität der peripheren Zielgewebe zu erhöhen (Glitazone, Metformin), die endogene Insulinsekretion zu steigern (Sulfonylharnstoffe, Meglitinide) oder das Insulinangebot durch exogenes Insulin zu erhöhen.

Dieser kurze Übersichtsartikel soll die Prinzipien einer pathophysiologisch orientierten

Tabelle 1: Insulintherapie-Regime (Auswahl)

Morgens	Mittags	Abends	Spät-Abends
Metformin		Metformin	Basalinsulin
SH (langwirkend)			Basalinsulin
Glinide	Glinide	Glinide	Basalinsulin
NI	NI	NI	
NI	NI	NI	Basalinsulin
SIA	SIA	SIA	
SIA	SIA	SIA	Basalinsulin
MI		MI	

SH=Sulfonylharnstoffe; NI=Normalinsulin; SIA=schnellwirkende Insulinanaloga; MI=Mischinsulin

tierten Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes darstellen, mit der eine möglichst optimale Blutzuckereinstellung ohne erhöhtes Hypoglykämie-Risiko und weitere Gewichtszunahme erreicht wird.

Indikation zur Insulintherapie

Die Indikation zur Insulintherapie beim Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist gegeben, wenn das individuelle HbA_{1c}-Therapieziel mit nicht-pharmakologischen Maßnahmen (Ernährungstherapie, Bewegungstherapie) sowie mit oralen Antidiabetika nicht erreicht wird.

Formen der Insulintherapie

Häufig verwendete Insulintherapie-Regime beim Typ-2-Diabetes inklusive einiger Kombinationsmöglichkeiten mit oralen Antidiabetika sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Strategien zu Beginn einer Insulintherapie

Therapie des sekundären Sulfonylharnstoffversagens

Wenn der Typ-2-Diabetiker unter der Therapie mit oralen Antidiabetika seinen HbA_{1c}-Zielwert nicht erreicht, ist die Indikation für eine Insulintherapie gegeben. Der wichtigen Frage nach der optimalen Initiierung einer Insulin-Therapie bei Typ-2-Diabetikern, die unter alleiniger oraler Therapie das Therapieziel nicht erreichen, hat sich u. a. die FINEAT-Studie gewidmet [8]. Jeweils etwa 20 Typ-2-Diabetiker mit

sekundärem Sulfonylharnstoffversagen wurden in folgende vier Therapiegruppen randomisiert: 1) NPH-Insulin zur Nacht und Metformin am Tage (bedtime Insulin [BI] + MET); 2) NPH-Insulin zur Nacht und Metformin plus Sulfonylharnstoff am Tage (BI+MET+SU); 3) NPH-Insulin und Sulfonylharnstoff am Tage (BI+SU); 4) NPH-Insulin zur Nacht und am Tage (Insulin). Die in Abbildung 3 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass die Gruppe, die NPH-Insulin zur Nacht und Metformin am Tage erhielt, die besten Ergebnisse hinsichtlich HbA_{1c}-Senkung und Gewichtsverlauf aufwies.

Pathophysiologisch orientierte Insulintherapie

Ziel der pathophysiologisch orientierten Insulintherapie des Patienten mit Typ-2-Diabetes sollte die Substitution der im Vergleich zu Nichtdiabetikern defizienten

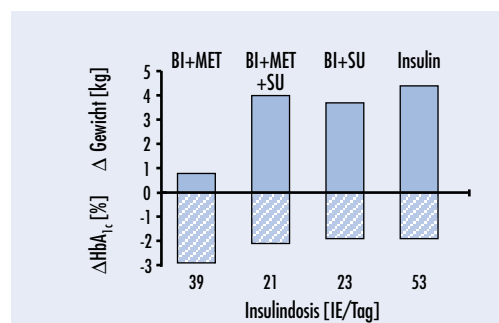


Abbildung 3: Vergleich von Therapieoptionen bei sekundärem Sulfonylharnstoffversagen

96 Typ-2-Diabetiker, mittleres Alter 58 Jahre, mittlerer BMI 29 kg/m², mittlerer HbA_{1c} unter Sulfonylharnstoff-Therapie 9,9%, wurden in folgende vier Therapiearme randomisiert: 1. Bedtime NPH-Insulin und Metformin (2 g/Tag) (BI + MET); 2. Bedtime NPH-Insulin und Metformin und Glibenclamid (10,5 mg/Tag) (BI + MET + SU); 3. Bedtime NPH-Insulin + Glibenclamid (BI + SU); 4. Bedtime NPH-Insulin und morgendliches NPH-Insulin (Insulin). Nach 12 Monaten wurde der Effekt auf die Gewichtsentwicklung und den HbA_{1c} bestimmt [8].

Übersicht

**S. Matthaei,
H.-U. Häring:**
**Insulintherapie des
Diabetes mellitus Typ 2:
Ersetzen was fehlt**

Übersicht
S. Matthaei,
H.-U. Häring:
Insulintherapie des
Diabetes mellitus Typ 2:
Ersetzen was fehlt

Phasen der Insulinsekretion sein. Charakteristisch für die defiziente Insulinsekretion bei Typ-2-Diabetikern ist zum einen, dass die erste, schnelle Phase der Insulinsekretion nach Kohlenhydrataufnahme fehlt. Zum anderen muss zur Nacht Basalinsulin substituiert werden, um durch eine effektive Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion den Nüchtern-Blutzucker zu normalisieren. Am Tage jedoch reicht bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten die basale Insulinämie für normoglykämische Blutzuckerwerte aus.

Prandiale Insulintherapie: Substitution der defizienten ersten, schnellen Phase der In- sulinsekretion mit Bolusinsulin

Falls unter der o. g. Therapie mit Basalinsulin zur Nacht und einem oralen Antidiabetikum am Tage die Blutzuckerzielwerte am Tage nicht mehr erreicht werden, sollte eine prandiale Insulintherapie, also die Gabe eines Normalinsulins bzw. schnell-wirkenden Analogons vor jeder Hauptmahlzeit, durchgeführt werden. Entsprechend der pharmakokinetischen Eigenschaften der schnellwirkenden Insulin-Analoga (Insulin Lispro (Humalog®); Insulin Aspart (Novo-Rapid®) – im Vergleich zu Normalinsulin rascheres An- und Abfluten – scheinen diese Analoga für eine prandiale Insulintherapie besonders geeignet zu sein. Obwohl bisher nur relativ wenige kontrollierte Studien an einem größeren Kollektiv vorliegen, die einen Vergleich zwischen Normalinsulin und schnellwirkenden Insulin-Analoga hinsichtlich des Effektes auf postprandiale Blutzucker-Werte, HbA_{1c}, Frequenz der Hypoglykämien und Gewichtsentwicklung anstellen, mehren sich die Hinweise, dass eine prandiale Substitution mit schnellwirkenden Analoga vorteilhaft ist. So konnte eine randomisierte, multinationale Multicenter Studie im Cross-over Design (Insulin Lispro vs. Normalinsulin) mit 722 Typ-2-Diabetikern über 6 Monate zeigen, dass es im Vergleich zu Normalinsulin durch den Einsatz eines schnell-wirkenden Insulin-Analogons möglich ist, die postprandialen Blutzuckerwerte um etwa 50 % zu senken [9]. Darüber hinaus konnte in dieser Studie auch eine signifikante Reduktion der Hypoglykämien unter Insulin Lispro gezeigt werden. Auch

die präprandiale Gabe von Insulin Aspart führte in einer Studie im Vergleich zu Normalinsulin zu einer Reduktion der postprandialen Hyperglykämie [10]. In einer Studie mit 29 adipösen Typ-2-Diabetikern wurde zudem deutlich, dass die prandiale Insulintherapie mit Insulin-Lispro (Humalog®) im Vergleich zu Normalinsulin vorteilhaft war: Bei den Patienten, die Insulin-Lispro erhalten hatten, war die Konzentration an freien Fettsäuren, die auf die Insulinresistenz einen verstärkenden Effekt aufweisen, geringer als bei den Patienten mit Normalinsulin [11]. Um diese pathophysiologisch begründete prandiale Insulintherapie mit schnellwirkenden Analoga mit höherer Evidenz zu belegen, sind kontrollierte Studien über einen längeren Zeitraum an einem größeren Kollektiv notwendig. Vergleichsstudien von schnell-wirkenden Analoga und Normalinsulin mit »harten« klinischen Endpunkten sind bisher noch nicht publiziert.

Substitution mit Basalinsulin

Basalinsulin zur Nacht

Die Gabe eines Basalinsulins zur Nacht ist dann indiziert, wenn die Nüchtern-Blutzuckerwerte unter optimaler Therapie mit oralen Antidiabetika nicht mehr im Zielbereich (zumeist < 100 mg/dl) liegen (s. a. Therapie des sekundären Sulfonylharnstoffversagens). In diesem Fall sollte der Einsatz eines Basalinsulins vor der Nacht erfolgen. Neuere Studien zeigen, dass die Hypoglykämiefrequenz unter Insulin Glargine im Vergleich zu NPH-Insulin niedriger ist [12].

Basalinsulin am Tage?

Bei den meisten insulinpflichtigen und zumeist übergewichtigen oder adipösen Typ-2-Diabetikern besteht noch eine für den basalen Bedarf am Tage ausreichende endogene Insulinsekretion. Deshalb sollte eine Substitution mit Basalinsulin am Tage nur bei nachgewiesenem Bedarf (Basalraten-Test) erfolgen (s. a. Mischinsulintherapie).

Mischinsulintherapie (Con- ventionelle Insulintherapie [CT])

Auch die Indikation zur Therapie mit Mischinsulinen (Basalinsulin-Anteil zumeist

70–80%) sollte unter diesem Aspekt überdacht werden. Die Gabe von Mischinsulinen ist in Deutschland nach wie vor weit verbreitet, der Anteil von Mischinsulinen am Insulinmarkt beträgt etwa 60% (Abb. 4). Da die überwiegende Mehrheit der Übergewichtigen oder adipösen Typ-2-Diabetiker ihren Bedarf an Basalinsulin am Tage durch eine noch ausreichende endogene Restsekretion abdecken, wird hier in vielen Fällen eine nicht nur pathophysiologisch unbegründete Therapie betrieben. Vielmehr ist diese Therapie meist mit einer weiteren Gewichtszunahme assoziiert und vergedet darüber hinaus auch beträchtliche volkswirtschaftliche Ressourcen. Deshalb erscheint es pathophysiologisch sinnvoller, die beim Typ-2-Diabetiker defekte erste, schnelle Phase der Insulinsekretion nach dem Prinzip »Ersetzen was fehlt« mit Hilfe von Normalinsulin bzw. eines schnell-wirkenden Analogons zu substituieren. Die Gabe von Mischinsulinen sollte auf Patienten, bei denen eine Therapieziel nicht ganz so streng gesetzt ist (z. B. geriatrische Patienten; Patienten, die vom Sozialdienst versorgt werden), beschränkt werden.

Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika

Kombination mit Metformin

Eine Vielzahl von Studien hat gezeigt, dass die Addition von Metformin bei insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern die Stoffwechseleinstellung verbessert und zu einer Reduktion der Insulindosis um im Mittel etwa 25–30% (15–47%) führt. Die Gewichtszunahme wird außerdem bei vielen Patienten reduziert, so dass sich diese Therapieoption, sofern Kontraindikationen (insbesondere Niereninsuffizienz) fehlen, bei Übergewichtigen oder adipösen, insulinpflichtigen Patienten anbietet [13]. Die maximal antihyperglykämisch wirksame Tagesdosis von 2 g/die sollte nicht überschritten werden, da bei höheren Dosen die Wirksamkeit wieder abnimmt [14]

Kombination mit Acarbose

Die Addition von Acarbose verbessert vor allem die postprandiale Hyperglykämie, und ist mit einer Reduktion der Insulindosis um 8–22% assoziiert. Auch diese Therapie wirkt

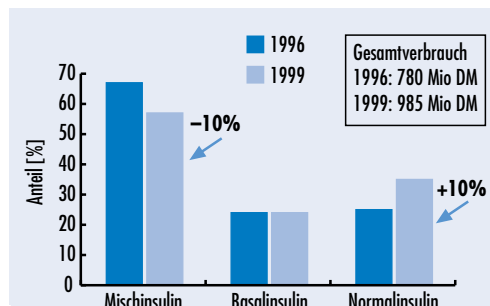


Abb. 4: Anteil der Misch-, Basal- und Normalinsuline am Insulin-Gesamtverbrauch in Deutschland in den Jahren 1996 und 1999 [18]

Die seit 1996 zugelassenen schnell-wirkenden Insulinanaloge sind unter »Normalinsulin« mit erfasst.

sich günstig auf die Gewichtsentwicklung aus [15,16].

Kombination mit Glitazonen

Im Gegensatz zu anderen Ländern (z. B. USA) ist die Kombinationstherapie Insulin und Glitazone in Deutschland zur Zeit nicht zugelassen. US-amerikanische Studien haben gezeigt, dass die Addition von Glitazonen zu insulintherapierten Typ-2-Diabetikern mit einer Verbesserung der Stoffwechseleinstellung sowie mit einer Reduktion der exogenen Insulindosis um teilweise mehr als 50% assoziiert ist [17].

Zusammenfassung

Ziel der Insulintherapie des Typ-2-Diabetikers ist es, eine nahe-normoglykämische Blutzucker-Stoffwechseleinstellung zu erreichen und Hypoglykämien sowie eine weitere Gewichtszunahme dieser zumeist Übergewichtigen Patienten zu vermeiden. Darüber hinaus sollte die Insulintherapie dazu geeignet sein, größtmögliche Flexibilität in der Lebensführung des Patienten zu gewährleisten. Um diese Ziele zu erreichen, sollte sich die pathophysiologisch orientierte Insulintherapie des Typ-2-Diabetikers nach dem Prinzip »Ersetzen was fehlt« richten. Dabei sollte zum einen mit einer Basisinsulin-Injektion am späten Abend die endogene Glukoseproduktion gehemmt werden um dadurch einen morgendlichen Blutzuckerwert von < 100 mg/dl zu erreichen. Bei stärkeren postprandialen Blutzuckeranstiegen empfiehlt sich die Verordnung eines Normalinsulins oder eines schnell-wirkenden Insulin-Analogons zu den Mahlzeiten. Die Gabe von Basalinsulin am Tage ist bei der überwiegenden Mehrheit der Typ-2-Diabe-

Übersicht

**S. Matthaei,
H.-U. Häring:**
**Insulintherapie des
Diabetes mellitus Typ 2:
Ersetzen was fehlt**

Übersicht
S. Matthaei,
H.-U. Häring:
Insulintherapie des
Diabetes mellitus Typ 2:
Ersetzen was fehlt

tiker aufgrund einer tagsüber ausreichenden endogenen Insulinrestsekretion nicht notwendig und sollte nur bei nachgewiesenem Bedarf (Basalraten-Test, siehe »Stichwort«) erfolgen. Darüber hinaus haben Studien gezeigt, dass durch die additive Gabe von oralen Antidiabetika (Metformin, Acarbose) die Stoffwechseleinstellung bei gleichzeitiger Reduktion der Insulindosis und damit assoziiertem günstigen Effekt auf die Gewichts-entwicklung verbessert werden kann.

Um die im Vergleich zur nichtdiabetischen Population etwa 3-fach erhöhte kardiovaskuläre Mortalität des Typ-2-Diabetikers zu senken, sollte nicht nur der Blutzucker, sondern auch die Blutlipide (LDL < 100 mg/dl, HDL > 45 mg/dl, Triglyceride < 150 mg/dl) und der Blutdruck (RR < 135/80 mmHg) optimal eingestellt sein.

Literatur

1. Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Häring HU. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev* 2000;21:585–618.
2. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1999;(Suppl.1):S5–S19.
3. Beck-Nielsen H, Groop LC: Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. *J Clin Invest* 1994;94:1714–1721.
4. Harris MI. Impaired glucose tolerance: prevalence and conversion to NIDDM. *Diabet Med* 1996; 13(Suppl.2):S9–S11.
5. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferannini E. Pathogenesis of NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15: 318–368.
6. Gruesser M, Bott U, Ellermann P, Kronsbein P, Joergens V. Evaluation of a structured treatment and teaching program for non-insulin type II diabetic outpatients in Germany after the nationwide introduction of reimbursement policy for physicians. *Diabetes Care* 1993;16:1268–1275.
7. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycaemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999;281:2005–2012.
8. Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkila M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:389–396
9. Anderson JH, Brunelle RL, Keohane P et al. Meal-time treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycaemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997;157:1249–1255.
10. Rosenfalck AM, Thorsby P, Kjems L et al. Improved postprandial glycaemic control with insulin Aspart in type 2 diabetes patients treated with insulin. *Acta Diabetol* 2000;37:41–46.
11. Bruns W, Melchert J, Fischer S et al. Präprandiale komplementäre Insulintherapie bei übergewichtigem Typ-2-Diabetes – mit Normalinsulin oder

schnell-wirkendem Insulinanalogon (Lispro-Insulin)? *Diabetes und Stoffwechsel* 2000;9:219–225.

12. Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M & the HOE 901/3002 Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:1130–1136.
13. Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Reviews* 1998; 6:89–131.
14. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med* 1997;103:491–497.
15. Lebovitz H. α -Glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Reviews* 1998;6:132–145.
16. Standl E, Baumgartl HJ, Füchtenbusch M, Stemplinger J. Effect of acarbose on additional insulin therapy in type 2 diabetic patients with late failure of sulphonylurea therapy. *Diab Obes Metab* 1999;1:215–220.
17. Buse J. Combining insulin and oral agents. *Am J Med* 2000;108(Suppl. 6A):23S–32S.
18. Arzneiverordnungs-Report '96 und '99. Schwabe/Paffrath (Hrsg.); Gustav Fischer Verlag.

Verfasser

Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Matthaei
Prof. Dr. med. Hans-U. Häring
Medizinische Klinik IV und Poliklinik
Universitätsklinikum Tübingen
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen